

MINERVA

GINECOLOGICA

VOLUME 72 · 2020

**LINEE GUIDA.
RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA ORMONALE
SOSTITUTIVA IN MENOPAUSA**

Angelo CAGNACCI, Marco GAMBACCIANI, Mario GALLO, Stefano LELLO
a nome del Direttivo della Società Italiana della Menopausa (SIM)
e della Società Italiana di Ginecologia della Terza Età (SIGiTE)



E D I Z I O N I · M I N E R V A · M E D I C A

LINEE GUIDA

Raccomandazioni sulla terapia ormonale sostitutiva in menopausa

Angelo CAGNACCI ¹, Marco GAMBACCIANI ¹ *, Mario GALLO ², Stefano LELLO ²
a nome del Direttivo della Società Italiana della Menopausa (SIM) e della Società
Italiana di Ginecologia della Terza Età (SIGiTE) ‡

¹Società Italiana della Menopausa (SIM), Roma, Italia; ²Società Italiana di Ginecologia della Terza Età (SIGiTE), Milano, Italia

‡I membri sono elencati in fondo all'articolo.

*Autore di contatto: Marco Gambacciani, Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa, Via Roma 67, 56100 Pisa, Italia. E-mail: margamba54@gmail.com

Premessa

Le presenti Linee Guida sono state redatte in base ai seguenti livelli di evidenza:

- livello I: basato su buone e consistenti prove scientifiche;
- livello II: basato su prove scientifiche limitate;
- livello III: basato principalmente su consensus ed expert opinion.

L'ultimo decennio è stato caratterizzato da una rivalutazione dei rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa, soprattutto riguardo al rischio cardiovascolare. Il testo è principalmente ispirato al Global Consensus Statement delle maggiori Società Scientifiche mondiali nell'ambito della menopausa e della TOS (l'American Society for Reproductive Medicine, l'Asia Pacific Menopause Federation, l'Endocrine Society, la European Menopause and Andropause Society, l'International Menopause Society, l'International Osteoporosis Foundation e la North American Menopause Society) che hanno firmato congiuntamente il documento.

Scopo di queste Raccomandazioni è di fornire un testo agile e aggiornato sulla terapia ormonale nella donna in menopausa. Pertanto, non sono

trattati i temi generali riguardanti il climaterio e la menopausa, i presupposti fisiopatologici e le terapie non ormonali, che verranno affrontati separatamente in specifici documenti.

Il termine TOS è abitualmente usato per indicare tutte le terapie a base di estrogeni, per via orale, transdermica e vaginale, terapie combinate estrogeno-progestiniche, sequenziali o continue, tibolone e complesso estrogenico tessuto-selettivo.

Principi generali

- La menopausa non è una malattia e non necessita di una terapia, ma alcune donne possono risentire del calo ormonale e quindi hanno bisogno di una terapia sostitutiva (Tabella I).
- La TOS deve essere considerata parte di una valutazione clinico-terapeutica integrata che includa raccomandazioni sullo stile di vita, la dieta, l'esercizio fisico, per il mantenimento o il raggiungimento di uno stato di salute e di benessere ottimale.
- La TOS non deve essere consigliata in assenza di una chiara indicazione (Tabella II) come ad esempio la presenza di sintomatologia vasomotoria o la secchezza vaginale.
- Il rapporto tra i benefici ed i rischi della TOS non è assoluto ed univoco ma varia in funzione

TABELLA I.—*Principi generali per una corretta TOS.*

- Selezione delle donne
 - Trattare le donne sintomatiche
- Timing
 - Mantenere l'effetto degli estrogeni endogeni
 - Inizio precoce
- Personalizzazione
 - Non esiste il dosaggio ideale
 - Diverse combinazioni hanno caratteristiche peculiari
 - Ridurre il dosaggio con l'età

TABELLA II.—*Indicazioni alla TOS.*

- Sindrome vasomotoria
- Sindrome Genitourinaria
- Dolori muscolo-articolari migranti
- Modificazioni del ritmo sonno-veglia
- Alterazioni del tono dell'umore
- Disfunzioni sessuali
- Prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture correlate
- Prevenzione dell'atrofia
 - Epiteli, cute
 - Tessuto connettivo
- Dischi intervertebrali

della selezione delle donne, il momento di inizio e, la dose e il tipo di TOS.

- La TOS include un'ampia varietà di composti con proprietà estrogenica, progestinica, combinazioni estro-progestiniche, composti ad azione estro-progestinica-androgenica (tibolone), combinazioni di estrogeni con modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (*selective estrogen-receptor modulators*, SERM), denominati complesso estrogenico tessuto-selettivo (*tissue-selective estrogen complex*, TSEC). Tutti questi composti, con diversi dosaggi e vie di somministrazione, hanno benefici, ma soprattutto potenziali rischi molto diversi (Tabella III). Di conseguenza, per la TOS non può esistere un "effetto di classe" valido in assoluto. Assumere un effetto di classe non è appropriato e genera sicuramente confusione tra i Clinici e la popolazione.

- La TOS rimane la terapia più efficace per il

trattamento della sintomatologia climaterica, dai sintomi vasomotori alla sindrome genitourinaria della menopausa (Livello I). Altri sintomi climaterici come i dolori muscolo-articolari, le alterazioni del tono dell'umore, le modificazioni del ritmo sonno-veglia, le modificazioni del comportamento sessuale, e la qualità di vita (*quality of life*, QoL) possono migliorare con la TOS (Livello II).

- La TOS è in grado di prevenire la osteoporosi e le fratture correlate a questa patologia (Livello I).

- Il principio fondamentale è trattare le donne sintomatiche. La TOS sistemica è essenzialmente indicata per le donne sintomatiche di età inferiore ai 60 anni, o comunque entro i 10 anni dalla menopausa, dopo avere escluso la presenza di controindicazioni (Tabella IV, Figura 1).

- La selezione delle pazienti sintomatiche nell'immediato periodo postmenopausale, o perimenopausale, è essenziale per mantenere l'effetto degli estrogeni endogeni, che solo un inizio precoce può garantire. Infatti, la presenza di sintomi della menopausa è correlata ad un maggior rischio endocrino-metabolico che condiziona un profilo di impiego clinico più mirato e razionale.

- Durante il counselling il Medico deve spiegare in termini comprensibili i benefici ed i rischi della TOS, utilizzando i numeri assoluti piuttosto che le percentuali che, derivate dai rischi relativi (RR) o dall'*odds ratio* (OR), possono generare confusione e inutili allarmismi. Sarebbe auspicabile utilizzare materiale iconografico e opuscoli per ottenere un consenso realmente informato. Non è assolutamente raccomandato ottenere un consenso informato scritto e firmato dalla paziente. Il rapporto rischi/benefici è sicuramente più favorevole nelle donne sintomatiche che iniziano una TOS al di sotto dei 60 anni e comunque entro i 10 anni dalla menopausa, in cui i sicuri benefici in termini di sintomi e qualità della vita superano di gran lunga i possibili ipotetici rischi (Livello I) (Figura 2).

TABELLA III.—*Dosaggi utilizzati per la TOS.*

Dose	Estradiolo orale (mg)	CE (mg)	Estradiolo spray transdermico (mg)	Estradiolo gel transcutaneo (mg)	Estradiolo cerotto (µg)	Tibolone (mg)
Standard	2	0,625	4,59	1,5	50	2,5
Bassa	1	0,45	3,06	1	25	1,25
Ultra-bassa	0,5	0,30	1,53	0,75	12,5	0,625

TABELLA IV.—*Controindicazioni alla TOS.*

- Sanguinamento uterino anomalo non investigato
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma endometriale ormonosensibile tipo I
- Iperplasia endometriale non trattata
- Patologia coronarica e cerebrovascolare (ad es. angina, infarto del miocardio, ictus)
- Tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Malattie epatiche croniche o in atto, fino al ritorno alla normalità dei test di funzionalità epatica;
- Porfiria cutanea tarda
- Otosclerosi
- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Rifiuto della donna informata

• In generale, non esiste dosaggio o prodotto ideale adatto per tutte le donne a qualsiasi età. Ogni combinazione può avere caratteristiche peculiari che possono essere opportunamente utilizzate. I numerosi prodotti disponibili consentono una personalizzazione dinamica della terapia, modificando il dosaggio, la scelta del progestinico e la via di somministrazione in base alle caratteristiche, obiettivi e preferenze della donna per garantire una eccellente efficacia con massima sicurezza (Livello III).

• Studi clinici osservazionali dimostrano che la terapia transdermica non determina alcun incremento delle tromboembolie venose o di ictus nella popolazione generale (Livello II). Nei soggetti a rischio ad esempio con trombofilie genetiche in cui c'è un rischio di base più elevato, la

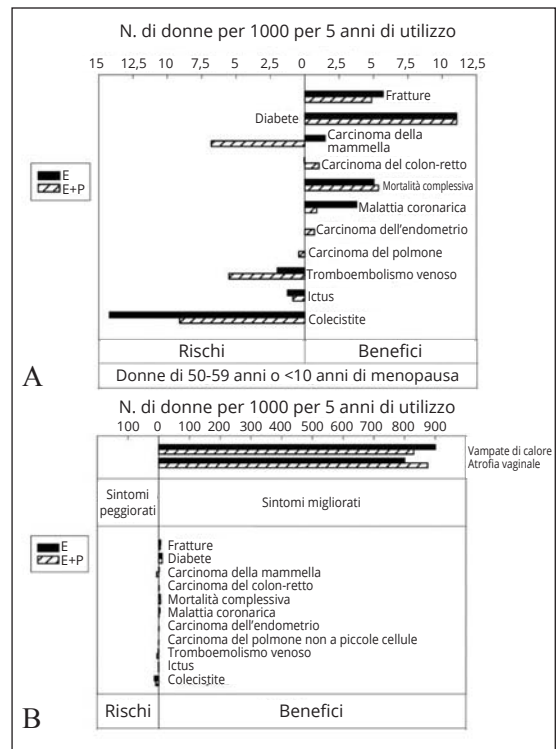


Figura 2.—Effetti della TOS in 1000 donne di età compresa tra 50 ed 59 anni, o comunque entro 10 anni dalla menopausa. A) I rischi e i benefici sono espressi come numeri assoluti dei casi attribuibili alla TOS per 5 anni con terapia estrogenica (E, colonne nere) o terapia estro-progestinica (E+P, colonne tratteggiate). B) I rischi e i benefici sono disegnati con una scala maggiore per poterli confrontare con l'effetto della TOS sulla sintomatologia vasomotoria e atrofia vaginale. Comparando la riproduzione dei dati nelle due scale nei due pannelli è evidente in numeri assoluti e reali il numero delle donne che hanno un concreto beneficio sintomatologico dalla terapia oltre a possibili ulteriori benefici e possibili rischi (da Santen *et al.*).¹

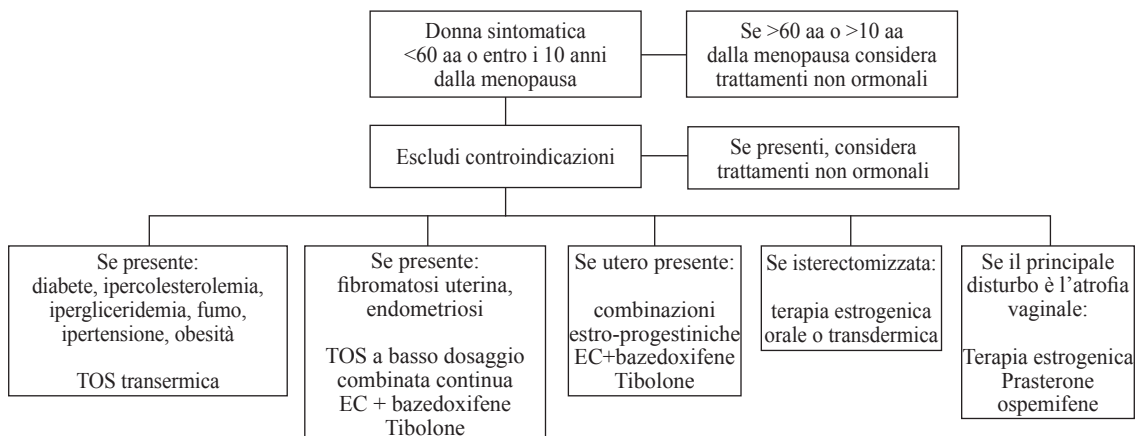


Figura 1.—Suggerimento operativo per la prescrizione della TOS.

TOS deve essere valutata con lo specialista, caso per caso.

- La TOS può essere eseguita utilizzando diversi dosaggi, secondo le condizioni cliniche della donna (Tabella III). Per dosi standard si intende la somministrazione di 2 mg di 17β estradiolo per via orale o dosi equivalenti di altri preparati estrogenici. Altri dosaggi sono entrati nell'uso corrente e sono riferiti come dose bassa o ultra-bassa, da aggiustare secondo le esigenze cliniche e dell'età della donna. In genere, è buona norma ridurre il dosaggio ormonale con l'età anagrafica della donna. Dosaggi inferiori a quelli utilizzati negli anni passati mostrano una buona efficacia sui sintomi clinici e mantengono gli effetti preventivi benefici, con un profilo di rischio indubbiamente migliore.

- La TOS deve essere personalizzata in funzione delle caratteristiche individuali della donna, della storia personale e familiare, dei risultati di esami clinici strumentali eventuali, delle preferenze e le aspettative, oltre che della sintomatologia prevalente.

- Le donne che utilizzano la terapia ormonale dovrebbero eseguire un controllo ginecologico almeno annuale, per la rivalutazione della sintomatologia, della storia familiare e personale, e di eventuali esami strumentali ed ematochimici richiesti dalle caratteristiche individuali.

- La maggioranza delle donne in postmenopausa può utilizzare la TOS. Alle poche donne che non possono assumere la TOS devono essere consigliate terapie alternative.

- Non vi è alcuna indicazione a porre tassative limitazioni alla durata d'uso della TOS. La decisione di continuare la TOS, modificarla o cessarla dipende dalle condizioni individuali, dai fattori di rischio personali e familiari, dagli obiettivi clinici, considerando le preferenze e motivazioni personali della donna (Livello III).

- La TOS con composti bio-identici (copie galeniche degli ormoni naturali) andrebbe evitata, per la totale mancanza di standardizzazione e quindi di studi di efficacia e sicurezza (Livello I).

- Il ginecologo dovrebbe valutare il tipo di TOS più appropriata (dosaggio, composizione farmacologica, schema, via di somministrazione e durata di utilizzo) per raggiungere gli obiettivi del trattamento, con una rivalutazione periodica

dei cambiamenti nella salute della donna e dei benefici, dei rischi e degli obiettivi terapeutici previsti nel tempo (Livello III).

Menopausa precoce, fallimento ovarico prematuro, insufficienza ovarica precoce

- La menopausa precoce è una condizione patologica le cui conseguenze sulla salute della donna sono diverse rispetto alla menopausa naturale.

- Le donne che vanno incontro ad una menopausa spontanea o iatrogena prima dei 45 anni e ancor più, prima dei 40, sono a maggior rischio di malattie cardiovascolari, osteoporosi e demenza. La TOS nelle pazienti con menopausa precoce è un'efficace terapia per le conseguenze a breve e lungo termine (Livello I).

- Studi osservazionali dimostrano che in caso di menopausa precoce la TOS riduce il rischio delle malattie cronico-degenerative, malattie cardiovascolari, osteoporosi, migliorando le funzioni sessuali, cognitive e la QoL (Livello II).

- Queste donne possono beneficiare della TOS, eseguibile anche con contraccettivi orali, qualora non sussistano controindicazioni al loro utilizzo, almeno fino all'età in cui insorge comunemente la menopausa fisiologica. Pur non essendo disponibili dati provenienti da studi di confronto, è concettualmente preferibile utilizzare preparati contraccettivi contenenti estrogeni naturali (estradiolo emidrato o valerato) per un migliore profilo metabolico (Livello III).

- La TOS deve essere considerata il trattamento di scelta per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi in caso di menopausa precoce, rispetto alle altre terapie antiassorbimento. La TOS con estradiolo transdermico sembra ottimizzare il raggiungimento del picco di massa ossea nelle giovani donne affette da ipostrogenismo. La TOS dev'essere somministrata a dosaggi ormonali fisiologici. Una valutazione dei livelli ematici di E2 non è necessaria di routine.

Dosaggi e combinazioni

La dose da impiegare è la minima efficace, iniziando con dosi basse per poi eventualmente modificarle in funzione della risposta clinica

della paziente e la possibile comparsa di effetti collaterali da sovradosaggio (Tabella V). È stato dimostrato che dosi più basse di quelle standard sono in grado di mantenere una buona efficacia sui sintomi climaterici nella maggior parte delle donne (Livello I). Per questi dosaggi non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture da osteoporosi. Tuttavia, studi controllati dimostrano un effetto protettivo sulla densità minerale e sul turnover metabolico dell'osso, sovrapponibili ai dosaggi standard.

- Nelle donne in menopausa naturale, la terapia estrogenica deve essere associata ad un progestinico, per prevenire l'iperplasia e il cancro endometriale (Livello I). La somministrazione combinata continua sembra essere più sicura delle somministrazioni sequenziali per quanto riguarda la protezione endometriale nel lungo periodo. L'uso di un dispositivo intrauterino medicato al progestinico è razionale per la protezione endometriale, anche se al momento mancano studi adeguati con un alto livello di evidenza.

- Le donne sottoposte ad isterectomia dovrebbero essere trattate esclusivamente con terapia estrogenica. Lo studio WHI dimostra che la componente progestinica (MPA) ha un ruolo importante nella TOS per la protezione endometriale, ma ha potenziali effetti cardiovascolari negativi e promuove un aumentato rischio di cancro della mammella. Altri progestinici e il progesterone naturale possono ottimizzare gli effetti metabolici e le azioni sulla mammella.

La scelta del progestinico è critica poiché gli effetti collaterali e vere intolleranze al progestinico sono tra i principali fattori che inducono una riduzione della compliance. Una storia clinica di depressione, sindrome premestruale o disturbo disforico premestruale, aumentata densità mammaria, diabete o sindrome metabolica può rendere non appropriata la somministrazione del progestinico per via sistemica.

L'uso di estrogeni coniugati in associazione al bazedoxifene sembra una valida alternativa per prevenire iperplasia e cancro endometriale, eliminando l'uso del progestinico (Livello I). La somministrazione della combinazione di estrogeni coniugati 0,45 mg/bazedoxifene 20 mg (TSEC) è approvata per il trattamento delle vampate di calore, riduce la densità mammaria e

pare non aumentare il rischio di cancro mammario (Livello II), anche se ulteriori studi sono necessari per confermare il suo potenziale impatto positivo sul carcinoma della mammella.

- La terapia con androgeni dovrebbe essere riservata alle donne con sintomi clinici di insufficienza androgenica (Tabella VI). In donne ovariectomizzate o con insufficienza surrenalica, la terapia con androgeni ha effetti positivi significativi, in particolare sulla qualità di vita e sulla funzione sessuale. Non esistono in commercio preparati androgenici studiati ed approvati per un loro utilizzo nella donna, per cui si deve ricorrere all'utilizzo off-label dei prodotti registrati per l'uomo o alle preparazioni galeniche. La terapia con androgeni dovrebbe essere riservata a donne selezionate in cui un deficit androgenico può essere responsabile di una risposta insufficiente alla TOS.

Controindicazioni

Le controindicazioni, cioè quelle condizioni in cui la somministrazione di TOS sistemica non è accettabile sono riportate nella Tabella IV. Non sono controindicazioni alla TOS i tumori ginecologici (ad eccezione di sarcomi uterini, tumori delle cellule della granulosa e tumori ovarici sierosi di basso grado soprattutto endometrioidi) come il carcinoma della cervice, e tutte le altre patologie neoplastiche non ormono-dipendenti. Inoltre, alcune condizioni molto frequenti quali la fibromatosi uterina, l'endometriosi, il diabete mellito, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceride-

TABELLA V.—*Effetti collaterali della TOS.*

-
- Sanguinamenti anomali
 - Tensione/dolore mammario
 - Nausea, gonfiore addominale, dolori pelvici
 - Cefalea, irritabilità, depressione, difficoltà a concentrarsi
 - Ritenzione di liquidi/aumento di peso
-

TABELLA VI.—*Sintomi da carenza androgenica.*

-
- Riduzione o perdita del desiderio e della sensibilità sessuale
 - Diminuita eccitabilità e capacità di orgasmo
 - Diminuzione del senso di energia vitale e di benessere
 - Perdita del tono muscolare
 - Atrofia genitale non responsiva agli estrogeni
 - Secchezza e fragilità dei capelli
-

demia, il fumo, l'ipertensione e l'obesità, non devono essere considerate controindicazioni ma solo indicazioni ad una più stretta personalizzazione di dosaggi e schemi di trattamento, utilizzando bassi dosaggi e/o terapie transdermiche.

Effetti collaterali

- La comparsa degli effetti collaterali può essere determinata dal dosaggio, dal tipo e/o dalla via di somministrazione utilizzata (Tabella V).
- I sanguinamenti anomali, frequenti nei primi mesi di trattamento, possono portare a un aumento ingiustificato delle procedure diagnostiche (*i.e.*, isteroscopia, biopsie), che possono rendersi necessarie alla persistenza del sintomo (Livello I).
- Il dosaggio di estrogeni correla con la sensazione di nausea, gonfiore addominale, dolori pelvici, ritenzione di liquidi/aumento di peso. La somministrazione di progestinici/progesterone può determinare cefalea, irritabilità, depressione, difficoltà a concentrarsi (Livello II). Alcuni progestinici possono peggiorare la tolleranza glicidica aumentando la resistenza insulinica.
- Le terapie estroprogestiniche più della sola terapia estrogenica possono aumentare la densità mammaria clinica e mammografica (Livello I). L'elevata densità mammaria, di per sé è associata a un aumento del rischio di carcinoma della mammella, e può anche ridurre il potere diagnostico della mammografia, rendendo a volte necessari ulteriori accertamenti (Livello I).
- Utilizzando regimi sequenziali si può avere un peggioramento del tono dell'umore durante la fase di somministrazione del progestinico, più frequentemente nelle donne con storia clinica di sindrome premestruale o disturbo disforico premestruale. La risposta può essere differente con progestinici diversi e talvolta può valere la pena tentare di cambiare progestinico. Una storia clinica di depressione, sindrome premestruale o disturbo disforico premestruale, densità mammaria aumentata, diabete o sindrome metabolica può rendere non appropriata la somministrazione del progestinico per via sistemica (Livello II). L'utilizzo delle spirali medicate con progestinico sembra rappresentare in questi casi una scelta potenzialmente valida, anche se non sono stati

condotti studi controllati al proposito (Livello II). L'uso di estrogeni coniugati 0,45 mg/bazedoxifene 20 mg è sicuramente un'opzione per le donne che non tollerano i progestinici (Livello I).

Effetti della TOS a breve termine

Sintomatologia vasomotoria

La TOS è la terapia di scelta e la più efficace per i sintomi vasomotori e urogenitali (Livello I). Altri disturbi associati alla sintomatologia vasomotoria quali l'instabilità emotiva, disturbi del sonno possono migliorare durante TOS (Livello I).

La somministrazione di una TOS personalizzata (compresa la possibile somministrazione di basse dosi di testosterone) può migliorare la sessualità e la qualità di vita della donna (Livello I). La decisione di protrarre la TOS oltre i 60 anni deve essere il risultato di una analisi complessiva rischi-benefici, modulando il dosaggio e la via di somministrazione. Pertanto, la dose dovrebbe essere proporzionalmente ridotta con l'avanzare dell'età passando progressivamente dai dosaggi standard adatti all'età perimenopausale a dosaggi inferiori (Livello II). Inoltre, per compensare l'effetto dell'età sul rischio trombotico, dopo i 65 anni sarebbe opportuno privilegiare la somministrazione transdermica di estrogeni (Livello II).

Sindrome genitourinaria della menopausa

La TOS migliora i sintomi da atrofia urogenitale (Livello I). La terapia estrogenica vaginale a basso dosaggio è la terapia di scelta per le donne che lamentano unicamente la sindrome genitourinaria (Livello I). Tutti i preparati estrogenici locali mostrano un'efficacia paragonabile e non esistono studi di confronto. I preparati estrogenici vaginali per la terapia dell'atrofia urogenitale non richiedono l'associazione progestinica perché i dosaggi utilizzati e/o il tipo di estrogeno somministrato (come il promestriene e l'estriolo) non determinano una proliferazione dell'endometrio. Deve essere eseguita un'appropriata valutazione dell'endometrio in caso di sanguinamento vaginale (Livello I). Inoltre, è disponibile un trattamento locale con ovuli contenenti prasterone, ossia deidroepiandrosterone (DHEA), un precursore steroideo inattivo di per sé e che viene con-

vertito a livello locale in estrogeni e androgeni (Livello I). Per la cura dei sintomi dell'atrofia vulvovaginale è disponibile il trattamento per via orale con ospemifene, un SERM indicato per il trattamento dell'atrofia vaginale, con un'efficacia simile a quella delle terapie estrogeniche vaginali (Livello I).

Effetti muscoloscheletrici

La TOS ha effetti positivi su altri sintomi come dolori articolari e muscolari, cute, tessuto connettivo, cartilagini articolari e dischi intervertebrali (Livello II). Questi effetti hanno rilevanti azioni sulla patologia dolorosa osteoarticolare, le artralgie migranti frequentemente lamentate in maniera ingravescente dalle donne in postmenopausa.

Effetti della TOS a lungo termine

Osteoporosi postmenopausale

La TOS a dosaggi standard è efficace nel controllare il turnover metabolico dell'osso e prevenire la perdita di massa ossea correlata alla menopausa, riducendo l'incidenza di tutte le fratture osteoporotiche, incluse le fratture vertebrali e femorali (Livello I). Dosaggi inferiori al dosaggio standard sono capaci di equilibrare il turnover metabolico dell'osso, riducendo il riassorbimento e prevenendo la perdita di massa ossea (Livello I). Tuttavia, per le basse dosi non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture.

La TOS è indicata per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture correlate nelle pazienti con menopausa precoce (Livello II) e nelle donne in postmenopausa tra i 50 e i 60 anni o entro 10 anni dall'inizio della menopausa con rischio di frattura (Livello I).

La decisione di protrarre la TOS oltre i 60 anni di età, per la sola prevenzione delle fratture osteoporotiche, deve tener conto dei possibili effetti a lungo termine dei vari tipi e dei vari dosaggi della TOS in confronto ad altre terapie comprovate. Soltanto la TOS si è dimostrata capace di prevenire le fratture nelle donne non francamente osteoporotiche (Livello II).

Nella donna con più di 60 anni non è raccomandato iniziare la TOS con il solo scopo di prevenire le fratture da osteoporosi.

Patologia cardiovascolare

La selezione delle donne e il momento d'inizio della TOS sono essenziali nel determinismo delle azioni degli ormoni sul sistema cardiovascolare e possono spiegare i risultati apparentemente contrastanti apparsi in letteratura.

La TOS riduce il rischio di diabete e ha effetti positivi su altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare come il profilo lipidico, la pressione arteriosa, la distribuzione del grasso corporeo e la sindrome metabolica (Livello I). La maggior parte degli studi, sia osservazionali che randomizzati, evidenzia i potenziali benefici della TOS nel ridurre il rischio di malattia coronarica, la mortalità cardiaca e la mortalità totale, se iniziata in donne con sintomatologia climaterica, altrimenti sane, senza malattie cardiovascolari, al di sotto dei 60 anni o entro i 10 anni dall'inizio della menopausa (concetto riferito come finestra di opportunità o *window of opportunity*) (Livello II). La TOS iniziata a dosaggi standard nella donna oltre i 65 anni e nelle donne con patologie cardiovascolari preesistenti può determinare un aumento del rischio cardiovascolare.

La terapia con estrogeni da soli sembra avere un effetto più favorevole rispetto alla terapia estro-progestinica (Livello I). Studi osservazionali, studi controllati randomizzati e metanalisi dimostrano che la terapia con soli estrogeni diminuisce il rischio della mortalità totale e della mortalità legata alla malattia coronarica, in donne sane che abbiano iniziato la terapia in età inferiore ai 60 anni o comunque entro i 10 anni dalla menopausa (Livello I).

I risultati ottenuti con le combinazioni E/P sono meno univoci e dipendono dal tipo e dalla dose del progestinico (Livello II). Il progesterone naturale o alcuni progestinici, come il drospirenone caratterizzato da proprietà antimineralcorticoidi, possono avere vantaggi aggiuntivi sul profilo cardiovascolare rispetto ad altri progestinici di sintesi, evidenziando l'importanza della scelta del progestinico nella composizione della TOS quale potenziale protezione contro l'insorgenza delle malattie cardiovascolari (Livello II).

Disturbi cognitivi

- Studi osservazionali dimostrano che la TOS in donne giovani in menopausa chirurgica, può

avere benefici sui disturbi cognitivi (Livello II). Dagli studi osservazionali emerge che la TOS è associata ad un più basso rischio di demenza senile e di morbo di Alzheimer (Livello II). Al contrario nelle pazienti anziane che iniziano la TOS orale con estrogeni coniugati e medrossiprogesterone acetato a dosaggi standard si osserva un aumento del rischio di demenza (Livello I). Questo effetto non è stato evidenziato utilizzando i soli estrogeni coniugati (Livello I).

- Iniziando la TOS nelle donne con morbo di Alzheimer non si ha un miglioramento dei sintomi, né una rallentata progressione della malattia (Livello I).

- Ancora una volta si evince il ruolo cardine del momento di inizio, e come la TOS iniziata precocemente entro i 60 anni di età o entro i 10 anni dalla menopausa possa prolungare nella donna sana i benefici della stimolazione estrogenica. Tuttavia, la TOS non deve essere iniziata con il solo fine di prevenire la demenza senile.

Carcinoma della mammella

- Il grado di associazione tra carcinoma della mammella e TOS in postmenopausa è controverso (Livello I). Il rischio attribuibile alla TOS è sicuramente basso e quantificabile per le donne che utilizzano prodotti combinati estro-progestinici quali estrogeni coniugati e medrossiprogesterone acetato in circa 8 casi in più per ogni 10.000 donne/anno (Livello I).

- Il rischio di carcinoma della mammella diminuisce rapidamente dopo la cessazione della TOS, e dopo 5 anni dall'interruzione della terapia il rischio non sembra maggiore di quello delle donne che non hanno mai fatto TOS (Livello I).

- Nello studio WHI, la somministrazione di soli estrogeni coniugati in donne isterectomizzate per 7-15 anni riduce il rischio di carcinoma della mammella (circa 7 casi in meno per ogni 10.000 donne/anno) (Livello I). Studi osservazionali europei suggeriscono che la somministrazione di estradiolo in associazione con progesterone micronizzato o deidrogesterone non sia associata ad un aumento significativo del rischio di cancro della mammella, come avviene con altri progestinici di sintesi (Livello II).

- L'uso di estrogeni coniugati 0,45 mg/bazedoxifene 20 mg per la protezione endometriale

ha la potenzialità di ridurre o annullare il rischio mammario, grazie all'effetto antiproliferativo sulla mammella del SERM dimostrato negli studi sperimentali, anche se al momento non esistono dati clinici al riguardo.

- Il carcinoma della mammella in atto o pregresso è una controindicazione alla TOS (Livello I). Tuttavia, gli estrogeni vaginali a basse dosi possono essere considerati con cautela solo nelle donne sintomatiche che non rispondono ai lubrificanti/reidratanti e non trattate con inibitori dell'aromatasi, previo consulto con l'Oncologo curante. L'unico trattamento approvato dopo carcinoma della mammella è l'ospemifene che può quindi essere prescritto dopo carcinoma mammario purché siano terminati i trattamenti chemio o ormonoterapici. Non esistono dati di sicurezza sull'uso di preparati fitoestrogenici nelle donne con precedente cancro della mammella.

- In donne con storia familiare di cancro mammario, le evidenze osservazionali suggeriscono che l'uso della TOS non aumenta ulteriormente il rischio, e quindi dovrebbe essere valutata in sede di counselling in menopausa (Livello II).

- Le donne con mutazione BRCA hanno un rischio genetico maggiore per il cancro mammario, principalmente ER-negativo. Per le donne sottoposte a menopausa chirurgica (ovariectomia bilaterale), devono essere considerati i benefici degli estrogeni per ridurre i rischi per la salute causati dalla perdita ormonale prematura (Livello II). Sulla base di studi osservazionali limitati, appare adeguato prendere in considerazione una TOS sistemica fino all'età media della menopausa (51 anni). Le decisioni sull'uso prolungato dovrebbero essere individualizzate (Livello II).

Carcinoma dell'endometrio

La terapia sistemica con soli estrogeni induce una stimolazione dell'endometrio correlata alla dose, con aumento del rischio di iperplasia e carcinoma, mentre la TOS combinata continua riduce il rischio di tumore dell'endometrio (Livello I).

Al contrario, le terapie sequenziali portano ad un lieve, ma significativo, aumento del rischio dopo 3-5 anni di utilizzo. I nuovi schemi di terapia a basso dosaggio causano minore stimolazione endometriale e minore frequenza di sanguinamento (Livello II). I dispositivi per la sommi-

nistrazione intrauterina del progestinico possono presentare dei vantaggi per la protezione endometriale con un minore impatto metabolico.

Un precedente cancro dell'endometrio ormonosensibile di tipo I è al momento considerato una controindicazione alla TOS. In donne con pregresso cancro endometriale isterectomizzate e con sintomi vasomotori non controllati dalle terapie non ormonali, la decisione di utilizzare TOS sistemica dovrebbe essere presa in accordo con l'oncologo (Livello III).

Sulla base di limitate prove di sicurezza a breve termine, per le donne con pregresso carcinoma endometriale precoce e isterectomizzate con GSM, si può prendere in considerazione la terapia estrogenica vaginale a basse dosi se le opzioni non ormonali non hanno avuto successo.

Non esistono dati di sicurezza sull'uso di preparati fitoestrogenici nelle donne con precedente cancro dell'endometrio.

Carcinoma del colon-retto

La TOS riduce il rischio di cancro del colon-retto, con una riduzione di circa 6 eventi su 10.000 donne/anno (Livello I). Questo effetto è stato evidenziato con le associazioni estroprogestiniche ed in misura non significativa con la sola terapia estrogenica.

Tromboembolismo venoso

Il rischio di tromboembolismo venoso durante la TOS dipende dall'età (è minimo sino ai 60 anni) e dal BMI. Il rischio è maggiore nei primi 6-12 mesi di TOS.

Studi osservazionali hanno dimostrato che la terapia estrogenica transdermica, sembra eliminare il rischio tromboembolico associato con la terapia orale. Il rischio tromboembolico può essere influenzato dal tipo di progestinico. L'associazione estrogeni coniugati 0,45 mg/bazedoxifene 20 mg, il tibolone, e le terapie estrogeniche vaginali a basso dosaggio non sembrano aumentare il rischio di tromboembolia venosa.

Il rischio di ictus è connesso con l'età. Globalmente con TOS sistemiche orali l'incremento del rischio per ictus ischemico è quantificabile nell'ordine di un caso in più ogni 1000 donne l'anno, il che per definizione è un evento raro.

Comunque, il rischio tromboembolico non aumenta nelle donne normotesi di età tra i 50 e i 59 anni. I dati ottenuti con la terapia a basse dosi di estrogeni sono rassicuranti. Lo screening per trombofilia prima della somministrazione della terapia sostitutiva non è indicato. Un'accurata anamnesi e l'esame clinico sono essenziali per la valutazione del rischio trombotico. Screening selettivi possono essere adottati sulla base della storia personale e familiare.

Conclusioni

- La TOS deve essere prescritta esclusivamente a donne sintomatiche.
- La sicurezza della TOS dipende in larga parte dall'età in cui viene iniziata.
- Nelle donne sintomatiche che hanno meno di 60 anni o sono entro 10 anni dall'ultima mestruazione i benefici sulla sintomatologia sono di gran lunga maggiori di qualsiasi ipotetico rischio.
- La TOS nelle pazienti con menopausa precoce è un'efficace terapia per le conseguenze a breve e lungo termine della carenza ormonale.
- Le nuove preparazioni orali con basse dosi mantengono i benefici su sintomi e osteoporosi, mentre riducono gli effetti collaterali e i potenziali rischi.
- Il progesterone naturale ed alcuni progestinici, come il diidrogesterone e drospirenone, possono ridurre al minimo gli effetti collaterali, aumentando gli effetti positivi in donne selezionate.
- L'associazione di estrogeni coniugati 0,45mg/bazedoxifene 20mg ha la potenzialità di contrastare gli effetti degli estrogeni su mammella ed endometrio e PMS, mantenendo l'efficacia terapeutica sui sintomi, evitando la somministrazione dei progestinici.
- Per il trattamento della sola Sindrome Ginecologica della menopausa sono da preferirsi i trattamenti estrogenici locali a basso dosaggio, il prasterone o la somministrazione orale di ospemifene.

Bibliografia

1. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, *et al.*; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):s1-66.

2. No authors listed. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018;25:1362–87.
3. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, *et al.* Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4.
4. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, *et al.*; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–37.
5. Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014;21:1038–62.
6. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, *et al.* Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540–56.
7. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con alcuna ditta legata al contenuto del manoscritto.

Gruppo di studio.—I membri del Direttivo della Società Italiana della Menopausa (SIM) includono i seguenti (in ordine alfabetico): Nicoletta BIGLIA, Angelo CAGNACCI, Salvatore CARUSO, Ettore CICINELLI, Costantino DI CARLO, Vincenzo DE LEO, Manuela FARRIS, Marco GAMBACCIANI, Alessandro GAMBERA, Secondo GUASCHINO, Antonio LANZONE, Anna M. PAOLETTI, Novella RUSSO, Franco VICARIOTTO, Paola VILLA, Annibale VOLPE.

I membri del Direttivo della Società Italiana di Ginecologia della Terza Età (SIGITE) includono i seguenti (in ordine alfabetico): Simona AMBROGGIO, Angela BECORPI, Francesco CANCELLIERI, Lino DEL PUP, Francesco DE SETA, Francesca FIORILLO, Mario GALLO, Giuseppina GRASSI, Domenico GULLO, Stefano LELLO, Silvia MAFFEI, Carlo MAPELLI, Francesca NOCERA, Silva OTTANELLI, Marina PANDOLFO, Massimo STOMATI.

Manoscritto accettato: 18 dicembre 2019. - Manoscritto ricevuto: 13 dicembre 2019.

(Per citare questo articolo: Cagnacci A, Gambacciani M, Gallo M, Lello S; the Executive Committee of the Italian Society of Menopause (SIM) and of the Italian Society of Gynecology of the Third Age (SIGITE). Recommendations on menopausal hormone replacement therapy. *Minerva Ginecol* 2020;71:395–403. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04500-3)

